



TITLE:

# Multiple invasions of an infectious retrovirus in cat genomes( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Shimode, Sayumi

---

CITATION:

Shimode, Sayumi. Multiple invasions of an infectious retrovirus in cat genomes. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18897>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	下出 紗弓
論文題目	Multiple invasions of an infectious retrovirus in cat genomes (感染性レトロウイルスの度重なるネコゲノムへの侵入)		
(論文内容の要旨)			
<p>レトロウイルスは体細胞に感染するものが多いが、数億年に及ぶ長い脊椎動物の歴史のなかでは、生殖細胞にも感染することは少なくない。生殖細胞に感染したレトロウイルスは宿主ゲノムの一部として子孫へと受け継がれる。これは内在性レトロウイルス（ERV, endogenous retrovirus）と呼ばれ、ERV は哺乳類のゲノムのおよそ 10%を占める。これまで ERV は機能をもたないと考えられてきたが、最近の研究から、ERV が宿主遺伝子の活性化に働いたり、iPS 細胞の初期化にも重要であることがわかってきた。すなわち、ERV は細胞遺伝子活性化によるがん化要因としての可能性もあり、ERV 研究は医学領域でも重要となりつつある。</p> <p>ところで、多くの ERV には変異や欠失があり、感染性ウイルス粒子を産生しないものがほとんどであるが、ネコの ERV の一つである RD-114 ウイルスは、約 500 万年前に祖先動物のゲノムに侵入したものの、感染性ウイルス粒子を産生することがわかっていた。さらに、この RD-114 ウイルスは ASCT2 分子を受容体として宿主の細胞にも感染する。本研究では、なぜ RD-114 ウイルスは宿主への感染性を保持したまま約 500 万年もの間ゲノムに維持されてきたのかを明らかにすることを目的とした。</p> <p>まず RD-114 ウイルスのゲノム解析を行った。</p> <p><i>in silico</i> 解析、サザンブロッティング、インバース PCR によりゲノム上に RD-114 ウイルスに類似した RD-114 ウイルス関連配列 (RDRS) は 6 種あることを見出した。そして、このうち 2 種の RDRS に組換え反応が起き、感染性ウイルス粒子を産生するようになったことがわかった。RDRS C1 は <i>pol</i> 領域における一塩基変異により感染性を消失していたが、RDRS A2 との細胞内組換え反応により RD-114 ウイルスと同様の力価をもつ感染性ウイルス粒子が産生されることを見出した。</p> <p>配列の比較、イエネコおよびその他ネコ科動物ゲノムの調査から、RDRSs のうち最も古いものは RDRS C2a であった。RDRS C2a は 620 万年前以降に獲得され、すべてのイエネコが保持していた。残りの RDRS については居住地域および品種により保有状況が異なっており、欧米のイエネコの半数近くが感染型 <i>env</i> 遺伝子を保有しているのに対し、アジアのイエネコでの陽性率は 4%程度であった。イエネコは中東で家畜化されたのちに、欧米またはアジアへと向かうそれぞれ二つの集団に分かれたとされ、欧米の集団に新たに RDRSs が侵入したことが示唆された。RDRS C2a は宿主ゲノムへの侵入後、変異・欠失を蓄積しながらイエネコという種全体へと固定化したが、その他の RDRS は種全体への固定化には至っておらず内在化過程にあると考えられた。</p> <p>本研究により、従来受け入れられてきた「RD-114 ウイルスは感染性を保持したまま約 500 万年ゲノムに維持されていた」という ERV 長期持続説とは異なり、「不活化された RD-114 ウイルス同士が組換えを起こすことにより、感染性の RD-114 ウイルス粒子が産生される」ことがはじめて明らかとなった。RD-114 ウイルスの受容体はイエネコの全身組織に発現しており、ネコ体内で感染性の RD-114 ウイルス粒子が産生された場合、宿主細胞に再感染しがん化要因となる可能性がある。本研究結果は非感染性の ERV 間の組換えにより宿主に感染可能なウイルスが産生されるということ、RD-114 関連ウイルスが内在化過程にあることを明らかにした。この研究成果は、宿主とレトロウイルスの関係性について新たな視点を与えた。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>本論文は、内在性レトロウイルス（ERV, endogenous retrovirus）の一つである RD-114 ウイルスの自然宿主であるネコのゲノムにおける存在様式を解明したものである。宿主ゲノム内に完全長の感染性 RD-114 ウイルスをコードする単一の座位は存在せず、複数の非感染性の RD-114 ウイルス関連配列（RD-114 virus-related sequences; RDRSs）の細胞内組換え反応により感染性の RD-114 ウイルス粒子が生まれた可能性を見出した。ネコの C1 染色体に位置する RDRS は pol 領域における一塩基置換により感染性を消失していたが、A2 染色体に位置する異なる RDRS との細胞内組換え反応により復帰変異が誘導され、感染性 RD-114 ウイルス粒子を産生しうることがわかった。さらに、RD-114 ウイルスの受容体である ASCT2 分子が宿主の全身臓器に発現していることを認め、産生された感染性の RD-114 ウイルス粒子は宿主自身内で再感染が可能であるとわかった。そして、宿主ゲノム内での RDRSs の保持様式には個体間差異が見つかることより、RDRSs は内在化過程にあることがわかった。</p> <p>以上の研究は、ERV の宿主ゲノムにおける存在様式と感染性ウイルス産生機構の解明に貢献し、宿主と ERV との進化的関係の研究にも寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 2 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降			